

LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

Trabalho Final

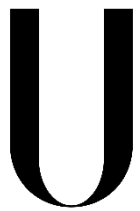
Mestrado Integrado em Medicina

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Relação entre Depressão e Perda de Capacidade Olfativa

Inês Isabel de Campos Pereira

Abril, 2020



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

Trabalho Final

Mestrado Integrado em Medicina

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Relação entre Depressão e Perda de Capacidade Olfativa

Inês Isabel de Campos Pereira

Orientada por:

Dr^a Marta Canas Marques

Abril, 2020

Resumo

A diminuição da capacidade olfativa e a depressão são entidades clínicas muito frequentes na população geral e na prática clínica diária. A depressão é frequentemente acompanhada por disfunção olfativa. Por outro lado, indivíduos com diminuição da função olfativa apresentam maior prevalência de depressão comparativamente à população geral.

Este trabalho tem como objetivo compreender qual a relação entre a disfunção olfativa e a depressão através da análise artigos de revisão que resumem os estudos e ensaios clínicos até então realizados.

Da análise da literatura conclui-se que existe uma relação recíproca entre a diminuição da função olfativa e a depressão. A compreensão desta relação poderá ter várias implicações clínicas a nível do diagnóstico, tratamento e acompanhamento da depressão bem como melhorar a qualidade de vida destes doentes. No entanto, os mecanismos fisiopatológicos por detrás desta relação ainda se encontram pouco esclarecidos, sendo necessários mais estudos.

Palavras chave: Anósmia, Olfato, Distúrbios olfativos, Perda olfativa, Depressão, Depressão Major

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Olfactory dysfunction and depressive disorder are to clinical entities very common among general population and daily clinical practice. Depression disorder is followed by olfactory dysfunction. On the other hand, people with diminished olfactory capacity presented with higher depression prevalence when compared to general population.

This paperwork aims to understand the nature of the relationship between olfactory dysfunction and depressive disorder through the analyses of several review articles that summarize the studies and clinical trials carried out so far.

Literature analysis leads to the conclusion that there is indeed a reciprocal relationship between olfactory dysfunction and depressive disorder. Moreover, the comprehension of this relationship can lead to several clinical implication in diagnosis, treatment and follow of depression disorder and improve patient's quality of life. However, the pathophysiological mechanisms behind this relationship is not yet fully understood, and more studies are needed.

Keywords: Anosmia, Olfaction, Olfactory disorders, Olfactory loss, Depressive disorder, Major depressive disorder

Índice

Resumo	3
Abstract	4
Métodos:.....	6
Introdução:	6
Etiologia da disfunção olfativa	7
Impacto da diminuição/ausência da capacidade olfativa na qualidade de vida	8
Bases Anatómicas do Olfato	9
Processamento da informação olfativa e relação com o sistema límbico.....	10
Fisiopatologia da Depressão.....	11
Relação entre Olfato e depressão.....	12
A depressão como causa de diminuição da capacidade olfativa.....	12
Diminuição da neurogénese.....	14
Diminuição da atenção para estímulos olfativos.....	14
Diminuição da ativação das áreas do sistema límbico e sistema olfativo.....	15
A perda olfativa como causa e agravamento da depressão	16
Diminuição da qualidade de vida.....	16
Diminuição do volume do bulbo olfativo.....	16
Limitações dos estudos realizados até à data.....	17
Implicações Clínicas	17
Olfato no diagnóstico e acompanhamento da evolução da depressão	18
Olfato como alvo terapêutico na depressão	18
Conclusões	19
Agradecimentos.....	19
Bibliografia	20

Métodos:

Pesquisa de artigos na base de dados Pubmed, com recurso às palavras-chave abaixo listadas. Foram selecionados apenas artigos de revisão sobre anósmia e disfunção olfativa, artigos que relacionam o olfato com a qualidade de vida e artigos que relacionam a perda olfativa com a depressão, excluindo artigos que relacionam a perda olfativa com outras patologias psiquiátricas e neurodegenerativas.

Introdução:

A diminuição/perda completa da capacidade olfativa, também designadas de hipósmia/anósmia respetivamente, e a depressão são condições muito comuns na população e que coexistem frequentemente.

Em relação à perda olfativa, estima-se que esta afete cerca de 3-20% da população sendo que esta percentagem aumenta com a idade². No entanto, muitos doentes não expõem esta queixa quando vão ao médico, ou porque desvalorizam, ou porque não se apercebem da sua diminuição da capacidade olfativa¹.

A depressão é a doença neuropsiquiátrica mais comum, afetando cerca de 264 milhões de pessoas em todo o mundo⁹. Estima-se ainda que cerca de 8 a 12% da população irá desenvolver pelo menos um episódio depressivo ao longo da vida⁷. Caracteriza-se de uma forma geral por tristeza persistente, perda de interesse e prazer em atividades que previamente eram agradáveis, alteração dos padrões de sono, cansaço e dificuldade de concentração^{7,9}. Os sintomas, a gravidade dos mesmos e a forma como afetam a saúde e a qualidade de vida é muito variável entre os doentes mas, de uma forma geral, esta doença provoca um efeito profundo na produtividade no trabalho, nas relações familiares e de amizade, no rendimento escolar e na saúde física, aumentando, por exemplo, o risco de doenças cardiovasculares. Por estas razões, a depressão é a principal causa de incapacidade no mundo. As causas da depressão não se encontram ainda bem esclarecidas, mas pensa-se que resulte de uma interação complexa entre fatores genéticos, sociais e psicológicos⁹.

A relação entre o olfato e a depressão já é conhecida desde o final do século XX, pois desde esta altura que em ensaios clínicos se realizam bulbectomias olfativas

(remoção cirúrgica do bulbo olfativo) em modelos animais para indução de depressão com o objetivo de realizar estudos de fármacos antidepressivos⁶. Esta relação provém do facto de existir uma sobreposição anatómica e entre as estruturas do sistema olfativo e as estruturas do sistema límbico, o mesmo sistema que apresenta alterações funcionais e estruturais na depressão. Este trabalho tem como objetivo analisar a literatura existente acerca dos estudos e ensaios realizados até à data por forma a melhor compreender como a perda olfativa e a depressão se influenciam mutuamente bem como identificar possíveis implicações na prevenção, diagnóstico, terapêutica e prognóstico destas patologias que podem advir desta relação.

Etiologia da disfunção olfativa

A diminuição da capacidade olfativa é uma queixa muito comum na população geral e com a qual os clínicos se deparam frequentemente na sua prática clínica diária. No entanto, muitos casos de diminuição do olfato passam despercebidos pois os doentes muitas vezes não valorizam esta alteração ou não se apercebem da mesma, talvez porque o processamento da informação olfativa ocorre, em larga extensão, de forma inconsciente⁷.

É importante distinguir entre causas de perda de capacidade olfativa adquiridas e congénitas. Entre as adquiridas, a mais frequente é diminuição da capacidade olfativa com o aumento da idade, afetando cerca de 50% dos indivíduos com mais de 65 anos e cerca de 80% dos indivíduos com idade superior a 80⁸ anos. Supõe-se que a razão para esta perda olfativa com o aumento da idade esteja relacionada com a diminuição da taxa de turnover dos recetores olfativos, localizados na mucosa olfativa.⁸

Para além da perda do olfato associada à idade, existem outras causas que afetam indivíduos de todas as idades. Entre as causas adquiridas, as mais comuns são as infeções do trato respiratório superior (18-45%), as doenças dos seios perinasais (7-56%) e os traumatismos cranioencefálico com fratura dos ossos base do crânio (8-20%)¹.

Em relação à anósmia congénita, esta constitui uma condição mais rara, surgindo um 1 caso em cada 5000-10000 nascimentos. No entanto, esta é uma condição que

frequentemente passa despercebida ao nascimento e a maioria das crianças apenas é diagnosticada por volta dos 10-13 anos de idade².

Impacto da diminuição/ausência da capacidade olfativa na qualidade de vida

É difícil para os indivíduos com capacidade olfativa normal imaginar o impacto negativo que a ausência deste sentido pode ter na qualidade de vida pois o sentido do olfato, não sendo vital, desempenha um importante papel na interação com o meio envolvente e interações sociais. O olfato apresenta ligações com o sistema límbico, sistema responsável pela memória e processamento emocional. Esta relação permite, através de um processo de aprendizagem, atribuir uma conotação positiva ou negativa a cada odor, bem como associar odores a emoções e memórias. Isto faz com que estes doentes apresentem várias limitações no seu quotidiano que podem colocar em risco a sua segurança bem como perda de prazer em várias actividades.³

Começando pelo papel do olfato na alimentação, sabe-se é fundamental na percepção dos sabores². Basta pensar no ato frequente de tapar o nariz aquando da ingestão de um alimento de sabor desagradável para evitar sentir o sabor deste. Outro aspeto importante é a estimulação do apetite. Ao detetar o odor de um alimento o sistema digestivo responde, iniciando a produção de saliva e de suco gástrico ainda antes da chegada do alimento. Assim, uma diminuição da capacidade olfativa leva a uma diminuição do apetite e do prazer em saborear alimentos que pode levar a uma alteração do estado ponderal, conduzindo a uma perda de peso e consequente desnutrição, ou, em alguns casos, a um aumento ponderal visto algumas pessoas referirem um aumento do consumo de alimentos mais calóricos com e mais sal numa tentativa de tentar sentir o seu sabor². Alguns doentes referem ainda dificuldade na confeção de alimentos que parece estar associada a incapacidade de avaliar o tempero ou de detetar o cheiro a queimado².

O olfato tem uma função^{1,2} protetora e de alerta para vários perigos. Permite identificar alimentos e substâncias que não são próprios para consumo e cujo consumo pode levar a situações de toxicidade ou morte, permite detetar odores que indicam perigo, como o cheiro a gás ou fumo, alertando o indivíduo para uma situação de perigo e permitindo que este procure proteção. A diminuição da capacidade olfativa coloca assim em risco a segurança, tornando o indivíduo mais vulnerável a situações como

fugas de gás, incêndios, entre outras que representam risco de vida. Em vários estudos, os doentes referem sentirem-se inseguros, ansiosos e vulneráveis, em especial aqueles que têm outros indivíduos ao seu encargo, por exemplo, crianças pequenas^{1,2}.

A nível da higiene pessoal, esta pode-se encontrar diminuída devido à incapacidade de detetar o seu próprio odor corporal ou, por lado, pode ser exagerada pelo receio de emitir odores desagradáveis².

Temos estas alterações acima mencionadas podem ainda conduzir a um grande impacto na vida social. A incapacidade de apreciar uma refeição leva à perda de interesse em eventos sociais que envolvam comida. O facto de não conseguir detetar odores desagradáveis pode levar a situações de desconforto e embaraço social, conduzindo assim a um isolamento social^{1,2}.

Vários estudos afirmam ainda que o olfato desempenha um importante papel nas relações afetivas e emocionais.^{1,2,3} Os humanos são capazes de identificar, ainda que inconscientemente, os odores corporais dos seus parentes (por exemplo, o cheiro dos bebés, importante para o sentimento maternal) bem como detetar medo, lágrimas e alegria nos odores corporais dos outros.³ São também capazes de detetar o odor corporal do parceiro, desempenhando este um papel importante na atração e no estímulo sexual, verificando-se uma diminuição do apetite sexual nos indivíduos com capacidade olfativa diminuída ou ausente.^{1,2}

Conclui-se assim que a diminuição da capacidade olfativa tem um grande impacto na qualidade de vida, afetando deste a realização de tarefas simples como cozinhar, a alimentação, a segurança pessoal e de terceiros bem como a vida social e afetiva.

Bases Anatómicas do Olfato

O epitélio olfativo localiza-se na mucosa que recobre o lado inferior da placa cribiforme do osso etmóide, zona correspondente ao teto das fossas nasais, estendendo-se ainda à parte superior das paredes internas e externa das fossas nasais³. Aqui encontramos 3 tipos de células, os neurónios olfativos, as células de suporte e as células basais. Os neurónios olfativos são células bipolares, com um prolongamento periférico (dendrítico), onde se encontram os recetores olfativos, e um prolongamento central

(axonal), que atravessa a placa cribiforme e leva a informação até às células mitrais do bulbo olfativo. Os recetores olfativos encontram expostos ao meio ambiente para permitir que as moléculas dos odores se liguem a estes, excitando os neurónios olfativos². Estes neurónios estão constantemente a ser renovados pelas células basais. Do bulbo olfativo saem feixes que correspondem aos axónios das células mitrais que levam a informação olfativa até às áreas olfativas primárias que corresponde, anatomicamente às áreas pré-piriforme e peri-amígdalina. Destas áreas partem projeções para várias áreas do sistema límbico: córtex orbitofrontal, amígdala, hipotálamo, ínsula, córtex entorrinal e hipocampo.

Processamento da informação olfativa e relação com o sistema límbico

A função olfativa divide-se em sensibilidade (capacidade de detetar um odor), discriminação (capacidade de diferenciar diferentes odores) e identificação. O processamento de cada um destes tipos de informação olfativa ocorre a nível periférico ou central⁷. O processamento periférico ocorre essencialmente a nível do epitélio olfativo e do bulbo olfativo e determina a sensibilidade para os odores^{5,7}. Quanto maior for o número de recetores olfativos ao nível do epitélio olfativo para um determinado odor, maior será a capacidade de detetar esse mesmo odor⁷. O bulbo olfativo é uma estrutura com uma elevada plasticidade neuronal apresentando variações de volume que se correlacionam com variações na capacidade olfativa^{4,7}. Estudos em animais demonstraram que o volume do bulbo olfativo diminui após um período de tempo de privação sensorial, regressando ao seu volume prévio após um período de estimulação olfativa.⁷ No entanto, alguns estudos referem que a atribuição de conotação positiva ou negativa a um odor ocorre também a um nível periférico, o que indica que o valor hedónico de um odor tem uma elevada importância no seu processamento⁵. Já o processamento central da informação olfativa ocorre em estruturas do SNC, nomeadamente nas áreas olfativas primárias e secundárias³.

Em termos funcionais, as áreas piriforme e amígdala estão associadas à intensidade dos odores enquanto que o córtex orbitofrontal está envolvido na identificação dos odores e memória olfativa.³

Em termos evolutivos, pensa-se que o bulbo olfativo é uma das estruturas mais primitivas do SNC e que este tenha dado origem ao sistema límbico primitivo, responsável pelo processamento emocional.^{4,7}

A sobreposição anatómica que existe entre o sistema olfativo e o sistema límbico sugere que o olfato está envolvido no processamento emocional^{3,5,7}. No entanto, a forma como ocorre este processamento ao nível das várias áreas do sistema límbico e a dimensão afetiva dos odores ainda se encontra pouco esclarecida. Os estudos realizados recorrendo a imagiologia funcional do SNC apresentam resultados contraditórios. Alguns estudos, através de tomografia de emissão de positões (PET) associaram estímulos olfativos aversivos com ativação da amígdala e do córtex orbitofrontal esquerdo enquanto estímulos olfativos agradáveis provocam ativação da área piriforme e do córtex orbitofrontal direito. Outros estudos realizados com recurso a ressonância magnética nuclear funcional observaram que a estimulação olfativa provocava ativação de várias áreas do sistema límbico independentemente da valência dos odores.⁵ Apesar das contradições que existem entre os vários estudos, é consensual que a estimulação olfativa conduz à ativação de várias áreas do sistema límbico e aumento da libertação de neurotransmissores como a dopamina e a serotonina, estando estas envolvidas no processamento da informação olfativa o que sugere que os odores e as emoções se influenciem mutuamente, ou seja, certos odores são capazes de desencadear estados emocionais e evocar memórias e, por outro lado, certas emoções são capazes de influenciar a perceção olfativa^{3,5,7}.

Fisiopatologia da Depressão

Nos últimos anos, vários estudos levam a crer que existem múltiplos fatores que contribuem concomitantemente para a patogénese da depressão sendo que estes levam a disfunção do sistema límbico, sendo que as alterações ao nível do hipocampo as que se encontram mais estudadas^{4,6}. Algumas estruturas do sistema límbico, como por exemplo o hipocampo, mantêm atividade neurogénica mesmo na idade adulta. A formação de novos neurónios no hipocampo é fundamental para os processos de aprendizagem e para a formação de novas memórias, funções que muitas vezes se apresentam diminuídas nos doentes com depressão clínica⁶.

A depressão está frequentemente associada a eventos que provocam stresse, podendo estes eventos ser agudos ou prolongar-se no tempo, levando a um estado de stresse crónico⁶. O stresse leva à ativação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, induzindo um aumento da libertação de glucocorticóides, como o cortisol. Vários estudos demonstraram que a administração de glucocorticoides exógenos conduz a uma diminuição da neurogénese no hipocampo.^{6,7} Este efeito é justificado pelo facto de os glucocorticóides se ligarem aos seus recetores nos neurónios (por exemplo, no hipocampo) e provocarem uma redução da expressão de fatores neurotróficos, provocando atrofia neuronal.^{4,6} Mais ainda, o stresse crónico provoca uma diminuição da proliferação celular e diminuição da sobrevivência dos neurónios.^{4,6}

Um outro mecanismo associado ao desenvolvimento de depressão está relacionado com a inflamação, a ativação do sistema imunitário e das vias de produção de espécies reativas de oxigénio. Alguns estudos referem um aumento de citocinas pro-inflamatórias em doentes clinicamente diagnosticados com depressão. Estas citocinas parecem ter um efeito supressor ao nível da neurogénese do hipocampo.^{4,6}

É importante referir que a fisiopatologia da depressão ainda se encontra pouco esclarecidas. No entanto, parece ser consensual a existência de alterações ao nível do sistema límbico nos doentes com depressão clínica.

Relação entre Olfato e depressão

O aumento da investigação em torno da depressão e do sistema límbico e as relações anatómicas que existem entre o sistema límbico e o sistema olfativo levou a que nos últimos vinte anos tenham surgido vários estudos que tentam estabelecer e compreender melhor a relação entre a depressão e o olfato. Embora os mecanismos fisiopatológicos por detrás desta relação ainda se encontrem pouco esclarecidos, a investigação realizada até então tem tornado esta relação cada vez mais reconhecida.

A depressão como causa de diminuição da capacidade olfativa

Vários estudos foram realizados nos últimos anos com o objetivo de comparar a função olfativa em indivíduos saudáveis e indivíduos diagnosticados com depressão. Nestes estudos são avaliados diferentes aspetos da função olfativa, nomeadamente, a

sensibilidade, a discriminação e a identificação. Os testes para averiguar a sensibilidade baseiam-se na apresentação repetitiva de um determinado odor, mas com níveis de intensidade diferentes por forma a determinar qual a intensidade mínima que o odor tem que ter para que possa ser sentido pelo indivíduo, permitindo avaliar o processamento periférico da função olfativa.^{4,7} Já os testes que se destinam a avaliar as funções de discriminação e identificação baseiam-se na apresentação de diferentes odores, todos eles com uma intensidade alta de forma a garantir que o indivíduo consegue sentir o odor, com vista a determinar se o indivíduo consegue identificar os diferentes odores (identificação) e distinguir um odor de outro (discriminação).^{4,7} Estes testes avaliam portanto a processamento da informação olfativa a nível central.^{4,7}

A análise dos vários estudos com vista a avaliar a função olfativa em doentes diagnosticados com depressão clínica revelou que existe de facto uma diminuição significativa da função olfativa nestes indivíduos, comparativamente aos indivíduos saudáveis, em todos os aspetos da função olfativa.^{4,5,7} Alguns destes estudos estabelecem ainda uma correlação positiva entre o défice olfativo e severidade clínica dos sintomas depressivos, ou seja, quanto maior for a gravidade dos sintomas depressivos, maior é o défice olfativo associado.⁶ Para além do défice olfativo, alguns estudos referem outras alterações ao nível do processamento central da informação olfativa, nomeadamente, alteração da perceção hedónica dos odores, redução e prolongamento do processamento da informação olfativa (os indivíduos com depressão demoravam mais tempo a conseguir identificar o odor) e alguns casos de parósmia e fantósmia.⁵

Foram ainda realizados estudos com o intuito de perceber se, nos indivíduos diagnosticados com depressão e diminuição da capacidade olfativa, após o tratamento para a depressão e melhoria dos sintomas depressivos, se haveria igualmente melhoria da função olfativa. Os resultados indicam que a terapêutica com antidepressivos e com melhoria dos sintomas clínicos da depressão se traduz igualmente na melhoria da função olfativa que se encontrava previamente diminuída nestes indivíduos.⁷

Os mecanismos através dos quais a depressão leva a estas alterações no olfato ainda não se encontram bem esclarecidos. No entanto existem algumas explicações possíveis que tentam explicar esta relação.

Diminuição da neurogénese

A maior parte da neurogénese do SNC ocorre apenas durante o período intrauterino. No entanto, existem algumas estruturas do SNC, que fazem parte do sistema límbico e do sistema olfativo, que mantêm a capacidade de neurogénese no período pós natal e durante toda a vida: o hipotálamo, o hipocampo, a zona supraventricular e ainda algumas zonas corticais. Os neurónios com origem na zona supraventricular migram posteriormente para o bulbo olfativo. A neurogénese ao nível do hipotálamo é fundamental para os processos de aprendizagem, criação de novas memórias e regulação dos estados de humor ao passo que a neurogénese do sistema olfativo permite a discriminação dos odores, a memória olfativa de curto prazo, proteção contra agentes tóxicos e algumas atividades relacionadas com a sexualidade.⁶ Estudos realizados em vários modelos animais demonstraram que a administração de glucocorticoides exógenos leva a uma diminuição da neurogénese ao nível do hipocampo e do bulbo olfativo (pela diminuição da proliferação celular na zona supraventricular). Como vimos anteriormente, no contexto de uma depressão provocada por stresse, existe um aumento da libertação de glucocorticoides bem como um aumento de citocinas inflamatórias, substâncias que têm um efeito supressor ao nível da neurogénese, provocando uma diminuição da neurogénese ao nível do sistema olfativo e, consequentemente, provocar alterações na função olfativa.^{4,5,6}

Diminuição da atenção para estímulos olfativos

A sensibilidade olfativa depende em larga escala do processamento periférico que por sua vez depende das características das fossas nasais e da densidade de recetores olfativos.^{5,7} Estes recetores estão encontram-se expostos ao meio ambiente pelo que apresentam uma elevada taxa de renovação como mecanismo de proteção a traumas e exposição a tóxicos. Estudos realizados em roedores mostraram que nos ratos nos quais foi induzida depressão, apresentavam uma redução da espessura do epitélio olfativo quando comparados com ratos saudáveis, o que sugere que nos ratos com depressão existe uma menor densidade de recetores olfativos consequente de uma diminuição da taxa de renovação dos recetores olfativos.⁵ A densidade e a taxa de renovação dos recetores olfativos, e consequentemente, a sensibilidade olfativa, parecem ser limitados pelo volume do bulbo olfativo. A suportar esta afirmação temos o facto de a sensibilidade olfativa se apresentar diminuída em indivíduos saudáveis cujo

bulbo olfativo apresenta um menor volume, e ausente em indivíduos com ausência de bulbo olfativo (anósmia congénita).⁵

Estudos de treino olfativo sugerem que a taxa de renovação dos recetores olfativos e o volume do bulbo olfativo são ajustadas consoante o estímulo olfativo. A exposição repetitiva a vários odores durante algumas semanas (treino olfativo) conduz a um aumento do volume do bulbo olfativo e da densidade de recetores olfativos epiteliais. O treino olfativo também pode ser seletivo caso a exposição seja a apenas um odor, fazendo com que indivíduos passem a conseguir detetar facilmente um odor que tinham dificuldade em perceber anteriormente. Nos estados depressivos existe habitualmente uma diminuição da atenção. Coloca-se então a hipótese de que a diminuição da atenção para os odores leva a uma diminuição do estímulo olfativos que a longo prazo conduz a uma diminuição da taxa de renovação dos recetores olfativos e do bulbo olfativo, culminando numa diminuição da sensibilidade olfativa.⁵

Diminuição da ativação das áreas do sistema límbico e sistema olfativo

Estudos de imagem realizados em doentes com depressão revelaram existir uma diminuição da ativação das áreas cerebrais correspondentes ao sistema límbico, existindo também uma diminuição da libertação de neurotransmissores, como a dopamina e a serotonina.³ Devido à sobreposição anatómica que existe entre as estruturas do sistema límbico e o sistema olfativo, coloca-se a hipótese de que esta diminuição de neurotransmissores que se verifica na depressão conduza a uma diminuição da ativação das áreas do sistema olfativo. Mais ainda, estudos de imagens demonstraram que o processamento das emoções e dos odores ocorrem ambos no hipotálamo, amígdala, córtex orbitofrontal e córtex da ínsula. Assim, a diminuição da ativação destas áreas no contexto de uma depressão poderá levar a alterações no processamento da informação olfativa.⁷

O facto de se verificar uma diminuição da concentração de neurotransmissores em doentes com depressão nas áreas do sistema límbico que também são comuns ao sistema olfativo justifica ainda o facto de a terapia com antidepressivos restaurar o olfato destes doentes, suportando esta teoria.⁷

A perda olfativa como causa e agravamento da depressão

Colocada a hipótese que a diminuição da capacidade olfativa pode contribuir para a fisiopatologia da depressão, foram realizados estudos com o objetivo de perceber se existe maior prevalência de sintomas depressivos em populações com disfunção olfativa ou anósmia comparativamente a população sem disfunção olfativa. Os resultados revelaram que indivíduos com disfunção olfativa apresentam mais frequentemente sintomas depressivos quando comparados com indivíduos com função olfativa normal, sendo que a prevalência de depressão entre os indivíduos com disfunção olfativa varia entre os 40% e os 76%.⁴ Estes estudos mostraram ainda que os scores utilizados para diagnosticar e avaliar a depressão revelaram índices de severidade maiores quanto maior for o grau de disfunção olfativa, sendo estes scores mais elevados nos indivíduos com anósmia.⁴ Os mecanismos pelos quais a disfunção olfativa torna os indivíduos mais vulneráveis a desenvolver depressão ainda não de encontram esclarecidos, existindo no entanto algumas possíveis explicações para este fenómeno.

Diminuição da qualidade de vida

Como já foi referido, a disfunção olfativa tem um grande impacto ao nível do comportamento alimentar, segurança, apetite, higiene e comportamentos sociais e afetivos.^{1,4,5,7} Como resultado, estes indivíduos tendem a apresentar diminuição do apetite, sentimentos de medo e insegurança, ansiedade e isolamento social, tornando-os mais vulneráveis a desenvolver depressão.^{1,4,7}

Diminuição do volume do bulbo olfativo

O volume do bulbo olfativo correlaciona-se fortemente com a capacidade olfativa mesmo em indivíduos saudáveis. Estudos em animais roedores demonstraram que a destruição do bulbo olfativo leva a uma diminuição da concentração de neurotransmissores como a dopamina e serotonina, provocando depressão nestes animais. Mais ainda, pessoas que nasceram com bulbos olfativos hipoplásicos ou aplásicos (anósmia congénita) apresentam scores de depressão duas vezes mais elevados comparativamente a pessoas da mesma idade e género com um bulbo olfativo de volume normal.⁵

Estudos realizados em doentes diagnosticados com depressão major demonstraram que estes apresentam um bulbo olfativo com um volume

significativamente mais reduzido quando comparados com indivíduos saudáveis. Estes mesmo estudos referem que num grupo de indivíduos diagnosticados com depressão, os que referem terem tido uma infância traumática apresentam uma redução de cerca de 20% do volume do bulbo olfativo comparativamente aos restantes indivíduos com depressão que tiveram infâncias sem eventos traumáticos. Estes dados indicam que durante a infância ocorre uma parte importante da neurogénese do bulbo olfativo e alterações desta durante a infância provocam uma diminuição do volume olfático que se mantém durante toda a vida e torna estes indivíduos mais vulneráveis a desenvolver depressão.⁵

Um outro aspeto importante encontrado em alguns estudos é o facto de, entre os indivíduos com depressão, aqueles que em que se identificou bulbos olfativos com um volume mais reduzido apresentam quadros depressivos mais graves e uma menor resposta à psicoterapia. Assim, o volume do bulbo olfativo parece estar relacionado com a ocorrência, severidade, resposta à terapêutica e evolução da depressão.⁵

Limitações dos estudos realizados até à data

Nos estudos realizados até à data, embora a maioria dos resultados aponte no sentido de existir uma relação recíproca entre a perda olfativa e a depressão, existe alguma variabilidade entre os resultados. Esta variabilidade deve-se às populações nas quais os estudos foram realizados (indivíduos com depressão idiopática, num contexto de doença bipolar ou outras causas, diferentes idades) e aos métodos utilizados para avaliar o olfato pois alguns estudos utilizaram o Burghart's sniffin' Sticks test, outros utilizaram o University of Pennyslavana Smell Identification test (UPSIT), e ainda alguns estudos utilizaram testes olfativos desenvolvidos especificamente para aquele estudo. Esta variabilidade dificulta a comparação entre os vários estudos pelo que são necessários mais estudos para melhor compreender esta relação.

Implicações Clínicas

A compreensão da relação que existe entre o olfato e a depressão poderá ter várias aplicações clínicas, tanto ao nível do diagnóstico, acompanhamento da evolução e tratamento da depressão como da melhoria da qualidade de vida.

Olfato no diagnóstico e acompanhamento da evolução da depressão

Atualmente existem inúmeras escalas utilizadas no diagnóstico e acompanhamento da depressão sendo que muitas delas questionam acerca da perda de apetite.⁷ No entanto, nenhuma delas questiona acerca de alterações sensoriais, nomeadamente a diminuição do olfato e do paladar. Incluir a avaliação do olfato nestas escalas e na entrevista clínica do doente com depressão poderá ajudar a compreender melhor como o indivíduo vive o episódio depressivo, a sua gravidade, bem como contribuir para uma melhor avaliação da evolução clínica durante o tratamento.⁷

Um outro aspeto importante é o volume do bulbo olfativo. Indivíduos que apresentam um bulbo olfativo hipoplásico ou aplásico têm maior probabilidade de desenvolver quadros depressivos quando comparativamente com a população geral, pelo que, a avaliação imagiológica desta estrutura poderá contribuir para identificar pessoas com maior predisposição para desenvolver depressão bem como identificar os indivíduos com depressão que provavelmente apresentarão uma menor resposta à terapêutica e, consequentemente um pior prognóstico.⁵

Olfato como alvo terapêutico na depressão

Como foi demonstrado, a disfunção olfativa provoca alterações marcadas na qualidade de vida dos indivíduos, tornando-os mais vulneráveis a episódios depressivos e agravando os sintomas da depressão. Esta evidência sugere que ao realizar tratamentos

com vista a melhorar a função olfativa (por exemplo, treino olfativo) associado ao tratamento com antidepressivos, poderá levar a uma melhoria da qualidade de vida destes indivíduos e, consequentemente, contribuir para uma melhor evolução clínica dos sintomas depressivos.^{5,7}

As ligações anatómicas que existem entre o sistema olfativo e o sistema límbico sugerem ainda que a estimulação olfativa poderá provocar estimulação de várias áreas do sistema límbico, áreas estas que apresentam menor atividade nos indivíduos com depressão. A estimulação olfativa pode ser através do treino olfativo ou outros procedimentos como estimulação elétrica não invasiva ou a estimulação cerebral profunda (atualmente aplicados a várias doenças neurológicas) com vista a aumentar a libertação de neurotransmissores e, consequentemente, a atividade do sistema límbico.^{5,7}

Conclusões

Os estudos que existem até à data apontam para a existência de uma relação recíproca entre o olfato e a depressão que envolve tanto aspetos psicossociais como aspetos relacionados com sobreposição anatómica e conexões que existem entre o sistema olfativo e sistema límbico. Indivíduos com depressão apresentam frequentemente uma diminuição da capacidade olfativa. Por outro lado, indivíduos com diminuição da capacidade olfativa são mais vulneráveis a desenvolver depressão bem como a apresentar quadros depressivos mais graves. A compreensão desta relação poderá ter importantes implicações clínicas ao nível da prevenção, diagnóstico, acompanhamento e tratamento da depressão bem como melhoria da qualidade de vida geral destes doentes. Por esta razão, é necessária a realização de mais estudos por forma a compreender melhor os mecanismos fisiopatológicos por detrás da relação entre a disfunção olfativa e a depressão.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Dr^a Marta Canas Marques por ter aceite ser minha orientadora, pela sua ajuda e ótimas sugestões na escolha do tema desta tese bem como por todo o apoio, simpatia e disponibilidade durante a realização da mesma.

Agradeço também ao Professor Doutor Óscar Dias pela oportunidade em realizar a tese em Otorrinolaringologia e por se mostrar sempre disponível para esclarecer dúvidas e em prestar todo o apoio necessário.

Não poderia deixar de agradecer à minha família, em especial aos meus pais, que sempre me apoiaram e garantiram as melhores condições para os meus estudos. Sem eles todo o meu percurso académico não seria possível.

Em último lugar, mas não menos importante, deixo um agradecimento especial aos meus amigos e colegas, que me acompanharam sempre ao longo destes 6 anos, sendo sempre uma fonte de motivação e inspiração na realização deste trabalho.

Bibliografia

1. Ilona Croy, Steven Nordin, Thomas Hummel, Olfactory Disorders and Quality of Life—An Updated Review, *Chemical Senses*, Volume 39, Issue 3, March 2014, Pages 185–194, <https://doi.org/10.1093/chemse/bjt072>
2. Sanne Boesveldt, Elbrich M Postma, Duncan Boak, Antje Welge-Luessen, Veronika Schöpf, Joel D Mainland, Jeffrey Martens, John Ngai, Valerie B Duffy, Anosmia—A Clinical Review, *Chemical Senses*, Volume 42, Issue 7, September 2017, Pages 513–523, <https://doi.org/10.1093/chemse/bjx025>
3. Y. Soudry, C. Lemogne, D. Malinvaud, S.-M. Consoli, P. Bonfils, Olfactory system and emotion: Common substrates, *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, Volume 128, Issue 1, 2011, Pages 18-23, ISSN 1879-7296, <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2010.09.007>.
4. Preeti Kohli, Zachary M. Soler, Shaun A. Nguyen, John S. Muus, Rodney J. Schlosser, The Association Between Olfaction and Depression: A Systematic Review, *Chemical Senses*, Volume 41, Issue 6, July 2016, Pages 479–486, <https://doi.org/10.1093/chemse/bjw061>
5. Croy, I., Hummel, T. Olfaction as a marker for depression. *J Neurol* 264, 631–638 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8227-8>
6. Ti-Fei Yuan, Burton M. Slotnick, Roles of olfactory system dysfunction in depression, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, Volume 54, 2014, Pages 26-30, ISSN 0278-5846, <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.05.013>.
7. Taalman, H., Wallace, C., & Milev, R. (2017). Olfactory Functioning and Depression: A Systematic Review. *Frontiers in psychiatry*, 8, 190. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2017.00190>
8. Scangas, G. A., & Bleier, B. S. (2017). Anosmia: Differential Diagnosis, Evaluation, and Management. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 31(1), e3–e7. <https://doi.org/10.2500/ajra.2017.31.4403>
9. https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_3